NFPNR

National Research Programme

Antibiotic Resistance
Implementation plan

FNSNF
Schweizerischer Nationalfonds
Fonds national suisse
Swiss National Science Foundation

Table of Contents

1. Summary …5

2. Introduction …6
2.1. The problem of antibiotic resistance
2.2. The situation abroad
2.3. The state of research in Switzerland

3. Origins of the NRP …7

4. Main research topics …8
4.1. General objectives for the programme
4.2. Focus of research
4.3. Areas of application of the findings

5. Organisation of the NRP …10
5.1. Project outlines and research applications
5.2. Selection criteria
5.3. Schedule
5.4. Research grants

6. NRP Management and Administration …12
6.1. Main Actors
6.2. Members of the Research Council and of the Steering Committee

Table des matières

1. Résumé …17

2. Introduction …18
2.1. Le problème de la résistance aux antibiotiques
2.2. La situation à l'étranger
2.3. Etat de la recherche en Suisse

3. Genèse du PNR …20

4. Objectifs scientifiques …20
4.1. Objectifs généraux du programme
4.2. Points forts
4.3. Domaines d'application des résultats

5. Organisation du PNR …23
5.1. Esquisses de projet et requêtes de recherche
5.2. Critères de sélection
5.3. Calendrier
5.4. Subsides de recherche

6. Direction et administration du PNR …25
6.1. Acteurs principaux
6.2. Membres du Conseil de la recherche et du Comité de direction

Inhalt

1. Zusammenfassung …31

2. Einführung …32
2.1. Das Problem der Antibiotikaresistenz
2.2 Die Situation im Ausland
2.3 Forschungsstand in der Schweiz

3. Entstehung des NFP …34

4. Wissenschaftliche Ziele …34
4.1. Allgemeine Zielsetzungen des Programms
4.2 Forschungsschwerpunkte
4.3 Anwendungsbereiche der Resultate

5. Organisation des NFP …37
5.1. Projektskizzen und Forschungsgesuche
5.2 Auswahlkriterien
5.3 Zeitplan
5.4 Forschungsbeiträge

6. Leitung und Verwaltung des NFP …39
6.1. Hauptakteure
6.2 Mitglieder des Forschungsrates und der Leitungsgruppe

National Research Programmes (NRP)?

Within the framework of National Research Programmes research projects are carried out which contribute to the solution of current problems. The research topics for the NRPs are chosen by the Federal Government, and Division IV of the Swiss National Science Foundation (SNSF) is mandated with their implementation. 51 National Research Programmes have been launched since their introduction in 1975.

The main characteristics of NRPs:

- Interdisciplinary topics and interdisciplinary approach to research.
- Problem-oriented research combining basic and applied research.
- Implementation of the research results.
- Research topics defined and funding fixed in advance.
- Research work is limited to five years.

Swiss National Science Foundation
Division IV Wildhainweg 20
P.O. Box, 3001 Berne
Phone: +41 (0)31 308 22 22
Fax: +41 (0)31 305 29 70
Internet: www.snf.ch
e-mail: nfp@snf.ch

1. Summary

In Switzerland as elsewhere, concerned parties, i.e. public health authorities and specialists in such areas as veterinary medicine, the food industry and agriculture, to name just a few, are alarmed by the emergence and spread of bacterial resistance to antibiotics. If this trend continues, we may soon find ourselves deprived of antibiotics able to act upon a certain number of clinically important bacteria, all the more so as pharmaceutical research raises small hopes that new classes of antibacterial agents are likely to be introduced in the near future.

The widespread use of antibiotics selects for resistance genes in pathogenic bacteria, but also in commensal or environmental bacteria. These genes may spread to pathogenic bacteria making therapy more difficult, if not impossible.

The NRP «Antibiotics Resistance» aims to: i) set up scientific strategies and new methods applicable to a prospective system of resistance monitoring; ii) achieve a representative survey of the current situation concerning resistance in Switzerland, in all relevant areas (human and animal populations, animal husbandry, foodstuffs, the environment, etc.); iii) determine the degree of mobility of resistant bacteria and resistance genes, and assess the risk for medical therapy that resistance presents in the several areas concerned; iv) boost molecular studies on bacterial resistance with a view to promoting the development of new antibiotics and new methods of in vitro detection; v) pinpoint the social, legal, ethical and economic consequences of antibiotics resistance and of a possible modification of rulings on their use. The programme's findings are guaranteed to have an impact on public health, agriculture, food technology, bacteriology, pharmaceutical research, the economy and society at large.

12 million CHF will be made available over a 5 year period for the accomplishment of this multidisciplinary task. Wherever necessary, studies conducted as part of the NRP will be co-ordinated with international, and notably with European research projects.

2. Introduction

2.1. The problem of antibiotics resistance

The discovery of antibiotics and their use in fighting infections were among the most spectacular advances of 20th century medicine. Unfortunately, the efficacy of these antibacterial agents was rapidly counterbalanced by the capacity of bacteria to resist their activity. Bacteria may become resistant to antibiotics either by modifying their genome through mutation, or by incorporating genes from other micro-organisms by various systems of genetic transfer. Strains that are resistant to four or even more classes of antibacterial agents are not uncommon.

The acquisition and transfer of resistance genes, coupled with the selection operated by the intensive use of antibiotics, explain the alarming situation in human medicine on a world scale. Take for example Staphylococcus aureus, resistant to methicillin (MRSA) and presenting reduced sensitivity to vancomycin (VISA), enterococci resistant to vancomycin (VRE), pneumococci that are insensitive to penicillins, multi-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis, Gram negative bacteria that produce extended-spectrum β-lactamases.

Resistant bacteria are frequently present in nature prior to the use or prescription of antibiotics by man. However, the use of these substances, and intensive use in particular, fosters the selection of resistant strains and causes susceptible strains to become insensitive.

Bacterial populations subject to a selection pressure by antibiotics act as reservoirs of resistance genes, which crop up wherever these antibacterial agents are to be found, either naturally (through the micro-organisms that produce antibiotics), or due to their use by man. We can distinguish between three compartments:

The environment, including soil and water, whether subject to human and animal influence, or not.

Man, in particular in the hospital setting. A potentially major reservoir of which we know little (and the little we know is fragmentary) consists of man's commensal bacteria (skin, digestive tract).

Animals, for which antibiotics are used for therapeutic but also for preventive purposes. Here too, commensal bacteria may host resistance genes that are potentially transferable to pathogenic bacteria. In many countries antibiotics were – or still are used – as feed additives in animal husbandry, a practice Switzerland no longer authorises since January 1, 1999.

There are few studies concerning the relations between these compartments, in particular those between environmental bacterial populations and human ones. Foodstuffs may constitute one of the transmission chains between these compartments.

2.2. The situation abroad

The European Union and the United States are currently introducing measures to control resistance, and various national and international surveillance systems are being set up. A lack of acknowledged methods allowing for a representative picture of this phenomenon is one of their weak spots.

In October 1999 the EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System), which is financed by the European Union, published the first results of a feasibility study. The report stresses the importance of adequate methods.

The INSPEAR programme (International Network for the Study and Prevention of Emerging Antimicrobial Resistance) is co-ordinated by the Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, USA) and seeks to establish offshoots in Europe. Its aim is to introduce an early resistance detection system that would make rapid intervention and analysis of the risk of emerging resistance possible.

The World Health Organisation who has confirmed that the emergence and spread of antibiotic resistance is a serious problem world-wide, and one that affects both developed and developing countries. According to WHO, the steps to be taken in order to slow down the emergence and spread of antimicrobial resistance should be implemented at several levels, i.e. its surveillance, the education of prescribers, other health care professionals and of the general public, regulations (including regulations to combat disregard for ethical criteria in antibiotics promotion) and research (including the investigation of resistance mechanisms, of how they spread and of the development of compounds that act on new targets).

The WHO launched its Antimicrobial Resistance Monitoring (ARM) programme with a view to helping its Member States to confront the hazards arising from this phenomenon, in particular the developing countries. ARM aims to set up an electronic worldwide «web of webs» (WHONET) to collect and pool all the information provided by the national and regional resistance surveillance networks. WHO expects all of its Member States to co-operate in the ARM programme, and thus contribute to the fight against the rise of resistance to antibiotics.

This new NRP represents Switzerland's counterpart to what is being done abroad at the request of the WHO. It will provide specific responses to the situation in our country, all the while co-operating at international level (in particular with the EU), since bacteria don't respect borders!

2.3. State of research in Switzerland

In Switzerland too, antimicrobial resistance is a serious threat. A considerable number of studies, many of them instigated by pharmaceutical companies, have been conducted to study resistance in human medicine. However, these studies generally concentrate on a specific city or region, and on a few pathogenic bacteria, so that they are not very representative. Being circumscribed in time, they do not make it possible to monitor the emergence and spread of resistant strains. Thus, even with respect to the compartment of human medicine only, the global situation of resistance in our country, though viewed as potentially problematic, is little known for the time being, in particular as concerns its dynamics.

New measures have been launched, for example by the Federal Office of Public Health which made it obligatory to declare the sensitivity of Mycobacterium tuberculosis strains to various antibiotics. This office also monitors resistance of salmonella (Salmonella typhimurium in particular) and of meningococci by the national centres in Berne and Geneva, respectively. A study is currently attempting to draw up a representative picture of pneumococci resistance. Since mid 1999 the Federal Veterinary Office has for its part been conducting a study of resistance development in the principal pathogenic micro-organisms in veterinary medicine as compared to the 1980s. A further study deals with resistance and the impact of the ban on the use of antibiotics as feed additives for livestock.

3. Origins of the NRP

On June 23, 1999, the Federal Council approved two additional programmes as part of the 8th series of National Research Programmes, and mandated the Swiss National Science Foundation to implement them.

One of these was the new «Antibiotic Resistance» programme. It was granted a credit of 12 million CHF for a five year period. The Research Council entrusted a 6 member Steering Committee with the development of an Implementation Plan and dealing with management issues at strategic level. This Committee (see point 6.2 for its composition) took up its duties on December 1, 1999.

The Steering Committee drew up a first draft of the Implementation Plan and interviewed members of the committee that initiated this NRP and a representative of Divi-

sion III of the National Science Foundation. Taking all these views into account it drew up the Implementation Plan as it stands now.

This NRP may develop within already existing academic or non-academic infrastructures. The state-of-the-art in basic and clinical research in this field, conducted with the backing of the SNSF or of other bodies, provides the necessary foundation for the launch of this NRP with its more targeted orientation. It should make a significant contribution to our knowledge of antibiotic resistance in Switzerland and the risks it entails, and establish the scientific bases for adequate control measures and for the development of new antibiotics.

In order to make full use of synergies and avoid that projects overlap, the Steering Committee, i.e. its individual members, should strengthen ties with European programmes.

4. Main research topics

4.1. General objectives for the programme:

Resistance situation: To develop methods and strategies for detecting emergence and spread of resistance. It should be possible to integrate these into the surveillance and alarm systems that will be set up during the NRP's five year period of existence, or subsequently.
To achieve a global view of resistance in pathogenic, non-pathogenic, and commensal bacteria in the various compartments (humans and livestock, foodstuffs, the environment, etc.) for Switzerland as a whole.

Epidemiology: To determine the degree of mobility of resistant bacteria or resistance genes between the various compartments and identify chains of transmission. To analyse the risk for medical therapy that resistance in one or the other of these compartments may present.

Basic research: To stimulate molecular studies of bacterial resistance, both with respect to ancient or new biochemical mechanisms and to the genetic mechanisms of acquisition (transfers), also in an evolutionary approach.

Law and society: To investigate the consequences of resistance with a view to liability in cases of damages due to this resistance. Assuming that rulings on the use of antibiotics in human medicine may be modified, to analyse their impact on therapeutic freedom and on the rights of the individual with respect to the community. To investigate relevant ethical considerations and existing legal provisions allowing for modified regulations of antibiotics use.

Application: To propose appropriate measures, based on the findings obtained, to control or roll back the prevalence of resistance to antibiotics.

Interdisciplinarity: To promote interdisciplinary research between microbiology, human medicine, veterinary medicine, hygiene in hospitals, environmental studies, food technology, social and preventive medicine, the economic disciplines, law and ethics.

Development: To systematically foster contacts and information exchange between the different research groups in order to ensure the coherent evolution of the NRP. To foster contacts and exchange with European research teams in order to bring research projects into line. To raise public awareness of the hazards linked to an inadequate use of antibiotics. To encourage sanitary and health service operators to take appropriate measures ensuring that antibiotics are used more appropriately. To provide interested parties with the findings of the NRP. The NRP should function as an information turntable on resistance for political, sanitary, veterinary and farming authorities, for industry, the food sector and the media.

Position of Swiss research: to develop an interdisciplinary network dealing with problems linked to microbiology.

4.2. Focus of research

- Developing methods and strategies to analyse the mechanisms that rule the emergence and spread of resistance.
- Developing new methods of in vitro detection of resistance.
- Investigating possible methodological issues relative to a surveillance system allowing to identify the emergence and control the spread of resistance.
- Analysing the current resistance situation in Switzerland with reference to pathogenic, non-pathogenic and commensal bacteria.
- Determining the consumption of antibiotic substances in Switzerland in quantitative terms. To study how the consumption of antibiotics relates to resistance.
- Setting up and validating mathematical models for the analysis of the relationship between concentrations of antibiotic substances and resistance in a given population (pharmacodynamic modelling).
- Determining the risk factors for infection and colonisation by resistant bacteria in human and veterinary medicine.
- Establishing «phylogenetic» relationships between resistance in the various com-partments (human beings, animals, the environment, including foodstuffs), above all by the molecular characterisation of resistance determinants and their vectors.
- Identifying the presence of clones of resistant bacteria and analysing how they spread. Investigating the reasons why some of these clones successfully cause epidemics.
- Analysing possible relationships between resistance to antibiotics and the virulence of bacteria.
- Improving the understanding of biochemical resistance mechanisms.
- Improving the understanding of genetic mechanisms of resistance acquisition and transfer, notably between pathogenic and non-pathogenic bacteria, including fastidious bacteria important in medical terms (Chlamydia, Legionella, mycoplasma, anaerobic bacteria etc.).
- Proposing measures to control or even reduce the prevalence of resistance on the basis of the programme's findings.
- Investigating how the problem is viewed by the Swiss population, including legal aspects of failed therapy due to resistance.
- Analysing ethical aspects, legal bases and the impact of a possible curtailment or modification of antibiotics use with a view to the economy, health freedom and the interests of the individual as against the interests of the community.
- Determination of the position of Swiss research on antibiotic resistance in comparison to international research activities with regard to a long term cross-linking of local research approaches.

4.3. Areas of application of the findings

The following areas should profit from the results achieved by the NPR:

Public health and veterinary medicine

- The findings should make it possible to propose preventive measures aiming to maintain the efficacy of the antibiotics required to combat infectious diseases in human beings and animals.
- In particular, they should make it possible to use antibiotics in more targeted and appropriate way in the future.
- The control of emergence and of the spread of resistance in the hospital environment should contribute to shortening average lengths of hospitalisation.

Food technology

- The findings will be of use to the food industry in general, by determining whether foodstuffs are indeed an important vehicle for the transfer of resistance to man.

Molecular biology research of prokaryotes

- Findings will be of use in an international context, where this problem is currently being discussed. It may be possible to identify new resistance or transfer mechanisms.
- The programme will boost the interest of Swiss research into the genetics and biology of prokaryotes.

Pharmaceutical industry

- The pharmaceutical industry will profit from findings on resistance, notably as concerns biochemistry.

Economy

- The long term economic repercussions of the findings are evident, as concerns health costs, food and farming technology, the pharmaceutical industry and diagnostics.

Law and society

- The studies will make the population more aware of the problem of antibiotic resistance in general. Based on ethical considerations and the analysis of the existing legal provisions it will be possible to formulate propositions concerning the future regulations on antibiotic use.

Position of Swiss research

- The promotion of research in the various fields will allow to develop an interdisciplinary network dealing with problems linked to microbiology. National and international contacts between research groups will be of use for the set up of possible future surveillance and alarm systems.

5. Organisation of the NRP

5.1. Project outlines and research proposals

The five years covered by the NRP will be divided into two phases, of which the first will last three years. Only highly promising projects that offer a fair guarantee of reaching their objectives will be backed during the second phase.

A two-phase application procedure has been set up to facilitate the organisation of the programme and define priorities more stringently. Project outlines (not more than five pages: three pages for the scientific part and two for the administrative/financial part, plus a short curriculum vitae) will have to be submitted first, followed by a full research proposal. All documents will have to be written in English in order to allow for evaluation by a panel of international experts.

Interested researchers should first submit a project outline (in compliance with the special form; see point 5.3.), featuring the following information:

- Abstract
- Theme of the project and its precise objective
- Theoretical approaches and concepts
- Methods to be used
- Timeframe and milestones
- Expected use and possible implementation of results
- Co-operation with researchers from other fields and/or with private or public institutions; links to groups abroad and international co-operation
- Estimation of required human and financial resources (salaries and running costs)

Basing its judgement upon the outcome of the project outline screening process, the Steering Committee will select project outlines and invite their authors to submit a detailed research proposal to Division IV of the Swiss National Science Foundation. These proposals, on NRP-forms, will have to follow SNSF guidelines and must be limited to a period of no more than 36 months. Also the research proposals will be reviewed by international experts.

The Steering Committee will then select the proposals to be submitted to the Research Council (Division IV; Executive Council) for approval or rejection.

5.2. Selection Criteria

A call for projects in an open, competitive manner will be launched within the Swiss scientific community. Project outlines and full research proposals will be evaluated on grounds of the following criteria:

Scientific quality and originality: the project outlines and the research proposals should correspond to the current theoretical and methodological state-of-the-art with respect to scientific knowledge and international standards.
Applications submitted under the terms of this NRP will have to be of a quality comparable to other applications approved by the SNSF.

Feasibility and compliance with objectives: the projects should reflect the programme's scientific objectives (see point 4.). They should comply with the overall framework and be complementary to international research activities.

Applications and development: National Research Programmes are explicitly called upon to promote applications and development. In consequence, preference will be given to projects that focus on these two aims and are pertinent to practice.

Cost-benefit ratio: project outlines and research proposals will also be evaluated in terms of cost-effectiveness.

Personnel and infrastructure: a project's success may depend on the scientific expertise of the research group or on access to adequate infrastructure.

5.3. Schedule

The following datelines have been set:

- Call for project outlines: May 25, 2000
- Deadline for submission of project outlines: August 15, 2000
- Invitation to submit research proposals: December 15, 2000
- Deadline for submission of proposals: February 15, 2001
- Start of research: July 1, 2001

All project outlines, written in English, must be postmarked no later than August 15, 2000 and addressed to:

Swiss National Science Foundation
Division IV
PNR «Antibiotic Resistance»
Wildhainweg 20, CH-3001 Berne
Phone: 031 308 22 22 Fax: 031 305 29 70
e-mail: nfp@snf.ch
Internet: http://www.snf.ch

Project outlines must be submitted on the special forms for this NRP. Compliance with National Science Foundation guidelines requires that research proposals be submitted on the general NRP forms. Both may be downloaded from our website http://www.snf.ch under the Service heading.

Project outlines should be sent to the Swiss National Science Foundation by postal mail. Outlines sent by e-mail or other electronic means will not be accepted for legal reasons. Merit review is preceded by a formal selection by the secretariat of Division IV based on the following criteria: use of the official forms, completeness of information and submission within the set deadlines. Only if these formal criteria are met are applications assessed as to content.

The secretariat of the NRP «Antibiotic Resistance» will gladly supply you with any additional information you may require.

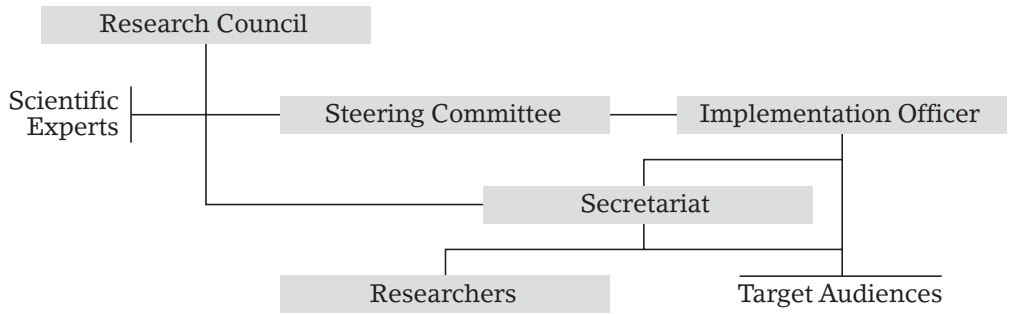
5.4. Research grants

The Swiss National Science Foundation promotes scientific research in Switzerland based on proposals received. It commissions no research projects.

For beneficiaries, Swiss National Science Foundation grants are not subject to VAT.

6. NRP Management and Administration

6.1. Main Actors



Division IV of the Research Council; Expert Advisor
Division IV consists of 19 members representing a wide range of scientific disciplines. As part of the Research Council, Division IV is in charge of the overall operation of the National Research Programmes, the Priority Programmes and the National Centres of Competence in Research. The Research Council decides, in most cases, on the acceptance or refusal of projects.

The Expert Advisor represents Division IV in the Steering Committee. He or she submits its recommendations to the Research Council for acceptance or refusal.

Steering Committee
The Steering Committee is a small, flexible body, whose duties throughout the entire programme are predominantly strategic ones. It is in charge of the programme's scientific quality and implementation. The Steering Committee is the formative body giving the programme its profile, and guaranteeing the necessary continuity and coherence in any decisions.

Ideally, the Steering Committee consists of five Members and a President, representing science and industry in fair proportions. Science is preferably represented by non-Swiss members. For special tasks, such as drawing up the Implementation Plan, for expert reviews in the course of project evaluation, as well as for the actual implementation, the Steering Committee will call in independent experts.

The meetings of the Steering Committee are attended by the Expert Advisor as well as by the scientific collaborator of the Division IV-Secretariat.

Secretariat
The Secretariat of Division IV of the SNSF is in charge of operative management, implementing the decisions of the Research Council and the Steering Committee. It is the point of contact for administrative and financial purposes, and in charge of project supervision and coordination.

Scientific Experts
Each NRP has a pool of predominantly non-Swiss scientific experts in the field, who are consulted by the Steering Committee and who ensure scientific quality control.

Implementation Officer
The Implementation Officer is designated by the steering committee after conferring with the Press- and Information Office of the Swiss National Science Foundation and consequently elected by the Research Council. He or she has a clearly defined mandate with the responsibility for the subject-valid conception of the implementation, the realisation of the implementation measures to professional standards and the quality assurance in the public relations sector. He or she works closely with the administrative offices of the Swiss National Science Foundation. With this implementation, an advantageous supplementary benefit (added value) is attained for the overall programme.

6.2. Members of the Research Council and of the Steering Committee

Division IV of the Research Council, SNSF

Presidency:
Prof. Hans Schmid (President)
Prof. Marco Baggiolini (Vice-President)

Sub-Division National Research Programmes (NRP):

Prof. Hans Schmid, Institut für Arbeit und Arbeitsrecht, Universität St. Gallen (President)
Prof. Yves Flückiger, Faculté des sciences économiques, Université Genève
Prof. Felix J. Frey, Inselspital, Bern
Prof. Thomas A. Kaden, Institut für anorganische Chemie, Universität Basel

Prof. Ulrich Klöti, Institut für Politikwissenschaften, Universität Zürich
Prof. Beatrix Mesmer, Historisches Institut, Universität Bern
Prof. Paul Messerli, Geographisches Institut, Universität Bern
Prof. André Musy, Institut d'Aménagement des Terres et des Eaux, EPFL Lausanne
Prof. Catherine Nissen-Druey, Kantonsspital, Departement Forschung, Basel
Prof. Danielle Yersin, Tribunal Fédéral Suisse, Lausanne

In an advisory capacity:
Gerhard M. Schuwey, Director of the Federal Office for Education and Science (FOES), Berne

Sub-Division National Centres of Competence in Research (NCCR):

Prof. Marco Baggiolini, Theodor Kocher-Institut, Universität Bern (President)
Prof. Martin Hasler, Dép. d'électricité, EPF-Lausanne
Prof. Dieter Imboden, ETH Zürich
Mme Véronique Jost Gara, 1322 Croy
Mme Beth Krasna, Sécheron SA, Genève
Prof. René Lévy, Institut d'anthropologie et de sociologie, Université de Lausanne
Prof. Wolf Linder, Institut für Politikwissenschaft, Universität Bern
Dr. Jürg Meier, Novartis International AG, Basel
Prof. Louis Schlapbach, Physikalisches Institut, Universität Fribourg

In an advisory capacity:
Dr. Alex Krieger, Commission for Technology and Innovation (CTI), Berne
Dr. Paul-Erich Zinsli, Vice Director of the Federal Office for Education and Science (FOES), Berne

NFP «Antibiotic Resistance»

Steering Committee

President:
Prof. Jean-Claude Piffaretti, Istituto Cantonale Batteriosierologico, Lugano

Members:
Prof. Patrice Courvalin, Institut Pasteur de Paris, Unité des agents antibactériens
Prof. Jacques Nicolet, Institut für veterinäre Bakteriologie, Universität Bern
PD Dr. Pierre-Alain Raeber, Bundesamt für Gesundheit, Bern
Prof. Claude Regamey, Clinique de médecine, Hôpital cantonal, Fribourg
Prof. Michael Teuber, Institut für Lebensmittelwissenschaft, ETH Zürich
Dr. Sandra Nocera, Volkswirtschaftliches Institut, Universität Bern

Implementation Officer:

N.N.

Expert Advisor of the Research Council, Division IV, SNSF:

Prof. Felix J. Frey, Abteilung Nephrologie/Hypertonie, Inselspital, Universität Bern

Scientific collaborator, Secretariat of Division IV:

Dr. Barbara Flückiger

Federal Office for Education and Science, Berne:

Sama Bose

NFPNR

Programme national de recherche

La résistance aux antibiotiques

Plan d'exécution

FNSNF
Schweizerischer Nationalfonds
Fonds national suisse
Swiss National Science Foundation

Que sont les Programmes nationaux de recherche (PNR)?

Dans le cadre des PNR sont réalisés des projets de recherche contribuant à la solution d'importants problèmes actuels. Le Conseil fédéral fixe les thèmes qui devraient être étudiés dans les PNR. La mise en œuvre des programmes est confiée au Fonds national. Depuis leur introduction en 1975, ce ne sont pas moins de 51 Programmes nationaux de recherche qui ont été décidés.

Les caractéristiques principales des PNR sont:

- thèmes supradisciplinaires et approche de la recherche interdisciplinaire
- recherche orientée vers les problèmes et située entre la recherche purement fondamentale et la recherche appliquée
- la mise en pratique et la valorisation font partie des objectifs du programme
- le cadre thématique et financier est fixé
- la durée des travaux de recherche est limitée à 5 ans.

Fonds national suisse
de la recherche scientifique
Division IV Wildhainweg 20
Case postale 3001 Berne
Tél.: 031 308 22 22
Fax: 031 305 29 70
Internet: www.snf.ch
e-mail: nfp@snf.ch

1. Résumé

En Suisse comme dans le reste du monde, les instances concernées (santé publique, médecine vétérinaire, industrie alimentaire, agriculture, etc.) sont préoccupées par l'émergence et la dissémination de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Si la situation continue d'évoluer, on risque de se retrouver bientôt sans antibiotiques capables d'agir sur un certain nombre de bactéries cliniquement importantes, d'autant plus que la recherche pharmaceutique ne laisse pas entrevoir l'introduction rapide de nouvelles classes de substances à activité antibactérienne.

L'utilisation des antibiotiques est responsable de la sélection de gènes de résistance chez les bactéries pathogènes mais également commensales ou de l'environnement. Ces gènes peuvent disséminer et leur transfert dans les bactéries pathogènes rendra la thérapie plus difficile, voire impossible.

Le PNR «La résistance aux antibiotiques» se propose: i) d'établir des stratégies scientifiques et de nouvelles méthodologies pouvant être appliquées à un système prospectif de surveillance de la résistance; ii) d'obtenir une vision représentative de la résistance actuelle en Suisse dans tous les secteurs concernés (populations humaines et animales, élevage, denrées alimentaires, environnement, etc.); iii) de déterminer l'étendue de la mobilité des bactéries résistantes ou des gènes de résistance et d'estimer le risque pour la thérapie médicale de la présence de la résistance dans l'un ou l'autre des secteurs concernés; iv) de stimuler les études moléculaires sur la résistance bactérienne afin d'aider à la mise au point de nouveaux antibiotiques et de nouvelles techniques de détection in vitro; v) de déterminer les conséquences sociales, légales, éthiques et économiques de la résistance aux antibiotiques et celles dérivant d'un éventuel changement de la réglementation de leur utilisation. Les résultats obtenus auront un impact dans les domaines suivants: santé publique, agriculture, technologie alimentaire, bactériologie, recherche pharmaceutique, économie, société.

Pour pouvoir accomplir ce programme pluridisciplinaire, un montant de 12 millions de francs pour une période de 5 ans est à disposition. Les recherches menées dans le cadre du PNR seront coordonnées, là où c'est nécessaire, avec des projets de recherche au niveau international, notamment européen.

2. Introduction

2.1. Le problème de la résistance aux antibiotiques

La découverte des antibiotiques et leur utilisation en thérapie anti-infectieuse ont constitué un des progrès les plus spectaculaires de la médecine du 20ème siècle. Malheureusement, l'efficacité de ces agents antibactériens a été rapidement contrebalancée par la capacité qu'ont les bactéries à s'opposer à leur action. Celles-ci peuvent acquérir la résistance aux antibiotiques soit en modifiant leur génome par mutation, soit en incorporant des gènes provenant d'autres micro-organismes par différents systèmes de transferts génétiques. Il est fréquent d'être confronté à des souches résistantes à 4–5 classes ou même plus d'agents antibactériens.

L'acquisition et le transfert des gènes de résistance aux antibiotiques associés à la sélection exercée par l'usage intensif de ces substances expliquent la situation alarmante en médecine humaine à l'échelle mondiale. Quelques exemples: Staphylococcus aureus résistants à la méthicilline (MRSA) ou présentant une sensibilité diminuée à la vancomycine (VISA), entérocoques résistants à la vancomycine (VRE), pneumocoques insensibles aux pénicillines, souches multirésistantes de Mycobacterium tuberculosis, bactéries Gram négatif productrices de β-lactamases à spectre élargi.

Les bactéries résistantes sont souvent présentes dans la nature avant l'utilisation ou la prescription des antibiotiques par l'homme. L'emploi de ces substances, surtout si il est intensif, favorise la sélection des souches résistantes et est la cause de la transformation de populations bactériennes sensibles en populations résistantes.

Les réservoirs de gènes de résistance sont les populations bactériennes soumises à la pression de sélection exercée par les antibiotiques. Ils sont donc présents là où on trouve ces agents antibactériens, soit de façon naturelle (par les microorganismes producteurs d'antibiotiques), soit à cause de leur utilisation par l'homme. On peut distinguer trois compartiments:

L'environnement, comprenant le sol et les eaux, influencés ou non par la présence de l'homme et des animaux.

Les hommes, avec en particulier le milieu hospitalier; un réservoir potentiellement important mais dont on a des connaissances très fragmentaires est constitué par les bactéries commensales de l'homme (peau, tube digestif).

Les animaux, chez lesquels les antibiotiques sont utilisés à des fins thérapeutiques mais aussi prophylactiques. Ici aussi, les bactéries commensales peuvent héberger des gènes de résistance potentiellement transférables aux bactéries pathogènes. En élevage, les antibiotiques ont été ou sont utilisés dans de nombreux pays comme additifs alimentaires. En Suisse, cette pratique n'est plus autorisée depuis le 1er janvier 1999.

Il existe peu d'études concernant les relations entre ces compartiments; en particulier entre les populations bactériennes de l'environnement et celles humaines. Les denrées alimentaires pourraient constituer l'une des chaînes de transmission entre ces compartiments.

2.2. La situation à l'étranger

L'Union Européenne et les Etats-Unis d'Amérique ont pris ou sont en train de prendre des mesures destinées à contrôler le phénomène de la résistance. Divers systèmes de surveillance nationaux ou internationaux sont en train d'être mis sur pied. Un de leurs points faibles est l'absence de méthodologies reconnues conduisant à une vision représentative de la résistance.

L'EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System), qui est financé par l'Union Européenne, a publié en octobre 1999 les premiers résultats d'une étude de faisabilité. Le rapport souligne l'importance du choix de méthodologies adéquates.

Le programme INSPEAR (International Network for the Study and Prevention of Emerging Antimicrobial Resistance) est coordonné par le Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, USA) et cherche à avoir des ramifications en Europe. Il se propose d'établir un système de détection précoce de la résistance conduisant à des interventions rapides et d'analyser les risques conduisant à l'émergence de la résistance.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a reconnu l'émergence et la propagation de la résistance aux antibiotiques comme un problème grave et d'ordre mondial, affectant les pays développés comme les pays en voie de développement. Selon l'OMS, les efforts qui doivent être faits pour ralentir l'apparition et la propagation de l'antibiorésistance doivent porter sur plusieurs aspects, à savoir la surveillance de cette résistance, l'éducation des prescripteurs, des professionnels de la santé et du grand public, la réglementation (y compris la lutte contre le manque d'éthique dans la promotion des antibiotiques) et la recherche (y compris l'étude des mécanismes de résistance et de leur dissémination et la mise au point d'agents agissant sur de nouvelles cibles).

Pour aider les Etats membres à faire face aux menaces de la résistance aux antimicrobiens, l'OMS a lancé le programme Antimicrobial Resistance Monitoring (ARM), destiné en particulier aux pays en voie de développement. Le programme ARM se propose de mettre en place sous forme électronique un «réseau des réseaux» mondial (WHONET) qui permettra de réunir et de mettre en commun les informations fournies par les réseaux nationaux et régionaux de surveillance de l'antibiorésistance. L'OMS compte sur tous les Etats membres pour collaborer au programme ARM et contribuer par-là à lutter contre l'augmentation de la résistance aux antibiotiques.

Ce nouveau PNR représente le pendant suisse de ce qui se fait à l'étranger à la demande de l'OMS. Il fournira des réponses spécifiques à la situation de notre pays, mais poursuivra aussi une collaboration au niveau international (en particulier avec l'Union Européenne), les bactéries ne connaissant pas de frontières!

2.3. Etat de la recherche en Suisse

Dans notre pays aussi le problème de la résistance aux antibiotiques est un sujet important de préoccupation. Un nombre non négligeable d'études a été et est entrepris pour connaître la situation de la résistance en médecine humaine. L'initiative est souvent prise par des compagnies pharmaceutiques. Cependant, ces enquêtes sont généralement limitées à certains centres ou régions de la Suisse et ne concernent souvent que quelques bactéries pathogènes, ce qui limite leur représentativité. Elles concernent aussi une période de temps déterminée et ne permettent pas de surveiller l'émergence et la propagation des souches résistantes. Ainsi, même en considérant uniquement le compartiment de la médecine humaine, la situation globale de la résistance dans notre pays, bien que considérée comme potentiellement préoccupante, est actuellement mal connue, en particulier en ce qui concerne sa dynamique.

De nouvelles initiatives ont vu le jour. Ainsi, l'Office Fédéral de la Santé Publique a instauré la déclaration obligatoire de la sensibilité des souches de Mycobacterium tuberculosis à différents antibiotiques. Le même office suit la résistance des salmonelles (en particulier de Salmonella typhimurium) et des méningocoques par les centres nationaux de Berne et de Genève. Une étude est en cours pour déterminer de façon représentative l'état de la résistante des pneumocoques en Suisse. De son côté, l'Office Vétérinaire Fédéral conduit depuis mi-1999 une étude sur le développement de la résistance chez les principaux micro-organismes pathogènes en médecine vétérinaire par rapport aux années 1980. Une autre étude concerne l'état de la résistance dans les élevages des animaux de rente: elle a pour objet les conséquences de l'interdiction des antibiotiques comme additifs alimentaires.

3. Genèse du PNR

Le 23 juin 1999, le Conseil fédéral a ratifié deux programmes additionnels à la 8è série de programmes nationaux de recherche et a donné mandat au Fonds national suisse de les mettre en œuvre.

Le nouveau programme «La résistance aux antibiotiques» constitue l'un de ces deux programmes. Un crédit de 12 millions de francs à été alloué à ce PNR pour une période de cinq ans. Le Conseil de la recherche a élu un comité de direction constitué de 6 membres, dont la tâche sera de développer le plan d'exécution et de prendre la responsabilité de la gestion stratégique. Ce comité (pour sa composition, voir point 6.2) est entré en fonction le 1er décembre 1999.

Le comité de direction a élaboré une première esquisse du plan d'exécution. Il a pris connaissance de l'avis des membres du comité promoteur de ce PNR ainsi que d'un représentant de la Division III du Fonds national suisse. Prenant en considération toutes les opinions exprimées, le comité de direction a rédigé le présent plan d'exécution.

Ce PNR peut se développer au sein d'infrastructures existantes dans nos institutions universitaires ou non universitaires. De plus, la qualité de la recherche fondamentale et clinique dans ce domaine, soutenue par le Fonds national suisse ou d'autres institutions, fournit les bases indispensables au lancement de ce programme à orientation spécifique. Il contribuera considérablement au développement de nos connaissances sur la résistance aux antibiotiques en Suisse, sur les risques qui lui sont associés et fournira les bases scientifiques nécessaires pour proposer les mesures de contrôle adéquates et pour développer de nouveaux antibiotiques.

Dans le but de profiter des synergies et d'éviter les doubles emplois, le comité de direction, par l'intermédiaire de ses membres, garantit que les liens avec les programmes européens seront renforcés.

4. Objectifs scientifiques

4.1. Objectifs généraux du programme

Situation de la résistance: Développer des méthodes et des stratégies qui permettent de détecter toute émergence et toute augmentation de la résistance. Les techniques approchées devront être intégrables dans des systèmes de surveillance et d'alerte qui seront mis en place pendant ou après la période de 5 ans du PNR.

Obtenir une représentation de la résistance en Suisse chez les bactéries pathogènes, non pathogènes, commensales, dans les compartiments concernés (populations humaines et animales, denrées alimentaires, environnement, etc.).

Epidémiologie: Déterminer l'étendue de la mobilité des bactéries résistantes ou des gènes de résistance entre les différents compartiments et identifier les chaînes de transmission. Analyser le risque pour la thérapie médicale de la résistance dans l'un ou l'autre de ces compartiments.

Recherche fondamentale: Stimuler les études moléculaires sur la résistance bactérienne, que ce soit des mécanismes biochimiques anciens ou nouveaux ou des mécanismes génétiques d'acquisition (transfert), y compris dans une approche évolutionnaire.

Droit et société: Etudier du point de vue de la responsabilité civile les conséquences de la résistance aux antibiotiques en cas de dommages dus à cette résistance. Dans l'hypothèse d'une réglementation différente de l'utilisation des antibiotiques en médecine humaine, analyser les répercussions sur la liberté thérapeutique et sur les droits de l'individu par rapport à la collectivité. Etudier les considérations éthiques et les bases légales existantes qui permettraient de réglementer de façon différente l'utilisation des antibiotiques.

Application: Sur la base des résultats obtenus, proposer les mesures appropriées pour contrôler, voire diminuer, la prévalence de la résistance aux antibiotiques.

Interdisciplinarité: Promouvoir la recherche interdisciplinaire entre la microbiologie, la médecine humaine, la médecine vétérinaire, l'hygiène hospitalière, les sciences de l'environnement, la technologie alimentaire, la médecine sociale et préventive, les sciences économiques, le droit et l'éthique.

Mise en valeur: Favoriser systématiquement les contacts et les échanges d'informations entre les différents groupes de recherche pour permettre une évolution cohérente de ce PNR. Favoriser les contacts et les échanges avec les groupes européens de façon à harmoniser les activités de recherche. Sensibiliser le public sur les dangers liés à la consommation inadéquate d'antibiotiques. Préparer les opérateurs sanitaires à prendre des mesures appropriées pour une meilleure utilisation des antibiotiques. Mettre à disposition des milieux intéressés les résultats obtenus dans le cadre de ce PNR. Le PNR doit servir de plateforme d'information sur le problème de la résistance aux antibiotiques pour les autorités politiques, sanitaires, vétérinaires, agricoles, pour l'industrie, pour le secteur de la production alimentaire et pour les médias.

Position de la recherche suisse: développer un réseau de collaboration interdisciplinaire sur des problèmes de microbiologie.

4.2. Points forts

- Développer des méthodes et stratégies d'analyse des mécanismes gouvernant l'émergence ou la dissémination de la résistance aux antibiotiques.
- Développer de nouvelles techniques de détection de la résistance in vitro.
- Rechercher les méthodologies pour un système de surveillance qui permette d'identifier l'émergence et de contrôler la propagation de la résistance.
- Analyser la situation actuelle de la résistance aux antibiotiques en Suisse dans les bactéries pathogènes, non pathogènes et commensales.
- Déterminer de manière quantitative la consommation des substances antibiotiques en Suisse. Etudier les liens entre la consommation des antibiotiques et l'état de la résistance.
- Etablir et valider des modèles mathématiques pour analyser les relations entre les concentrations des substances antibiotiques et l'état de la résistance dans une population (pharmacodynamic modeling).
- Déterminer les facteurs de risques d'infection et de colonisation par des bactéries résistantes en médecine humaine et vétérinaire.
- Etablir les relations «phylogénétiques» entre les résistances aux antibiotiques dans les différents compartiments (hommes, animaux, environnement, y compris les denrées alimentaires), en particulier par la caractérisation moléculaire des déterminants de résistance et de leurs vecteurs.
- Identifier la présence de clones de bactéries résistantes et analyser leur propagation. Rechercher les raisons qui font le succès épidémique de certains de ces clones.
- Analyser les relations pouvant exister entre la résistance aux antibiotiques et la virulence des bactéries.
- Améliorer la compréhension des mécanismes biochimiques de la résistance aux antibiotiques.

- Améliorer la compréhension des mécanismes génétiques d'acquisition et de transfert de la résistance aux antibiotiques, notamment entre bactéries pathogènes et non pathogènes, y compris chez les bactéries à croissance fastidieuse mais médicalement importantes (Chlamydia, Legionella, mycoplasmes, anaérobies, etc.).
- Sur la base des résultats obtenus, proposer des mesures pour contrôler, voir diminuer, la prévalence de la résistance aux antibiotiques.
- Etudier la perception du problème de la résistance aux antibiotiques dans la population suisse, y compris les aspects judiciaires d'un échec thérapeutique lié à cette résistance.
- Analyser les aspects éthiques, les bases légales et l'impact d'une possible limitation ou d'une modification de l'utilisation des antibiotiques du point de vue de l'économie, de la liberté thérapeutique et de l'intérêt de l'individu par rapport à celui de la collectivité.
- Favoriser l'intégration de la recherche dans le domaine de la résistance aux antibiotiques dans le contexte international, plus particulièrement européen.

4.3. Domaines d'application des résultats

Les résultats obtenus dans le cadre de ce PNR devront profiter aux domaines d'activité suivants:

Santé publique et vétérinaire

- Les résultats de ce PNR devraient permettre de proposer des mesures préventives destinées à maintenir l'efficacité des antibiotiques nécessaires au traitement des maladies infectieuses de l'homme et de l'animal.
- En particulier, les données obtenues devraient permettre dans le futur d'utiliser les antibiotiques de façon plus adaptée.
- En milieu hospitalier, le contrôle de l'émergence et de la propagation de la résistance aux antibiotiques devrait contribuer à diminuer le temps moyen d'hospitalisation.

Technologie alimentaire

- Les résultats du PNR profiteront à l'industrie alimentaire en général, en déterminant si effectivement les denrées alimentaires constituent un véhicule important du passage de la résistance à l'homme.

Recherche en biologie moléculaire des procaryotes

- Les résultats obtenus seront utilisables dans un contexte international où cette problématique est très actuelle. De nouveaux mécanismes de résistance ou de transfert pourront être éventuellement identifiés.
- Ce PNR permettra de relancer l'intérêt de la recherche suisse dans le domaine de la génétique et de la biologie des procaryotes.

Industrie pharmaceutique

- L'industrie pharmaceutique bénéficiera des connaissances acquises dans le domaine de la résistance, notamment de la biochimie.

Economie

- Les répercussions économiques à long terme des résultats obtenus sont évidentes, que ce soit au niveau des coûts de la santé, de la technologie alimentaire et agronomique, ainsi qu'au niveau de l'industrie pharmaceutique et du diagnostic.

Droit et société

- Les recherches entreprises dans le cadre de ce PNR permettront de sensibiliser la population au problème de la résistance aux antibiotiques. Sur la base de considérations éthiques et de l'analyse des dispositions juridiques existantes, il devrait être possible de formuler des propositions pour une future réglementation de l'utilisation de moyens anti-microbiens.

Position de la recherche suisse

- L'encouragement de la recherche provenant de différente discipline permettra de créer un réseau de collaboration interdisciplinaire pour les questions relatives à la microbiologie. Les contacts entre les groupes de recherche suisses et étrangers seront utiles au développement de futurs systèmes éventuels de surveillance et d'alarme.

5. Organisation du PNR

5.1. Esquisses de projet et requêtes de recherche

Les cinq années de recherche couvertes par le PNR seront divisées en deux phases dont la première durera trois années. Durant la deuxième phase, seuls les projets à potentiel très prometteur et garantissant la réalisation des objectifs continueront à être soutenus.

Pour une meilleure organisation du programme et pour mieux définir les priorités requises, une procédure de dépôt en deux phases a été mise sur place. Les esquisses des projets (cinq pages au maximum: trois pages pour la partie scientifique et deux pages pour la partie administrative/financière, plus un bref curriculum vitae) devront être déposées en premier, puis ce sera au tour des requêtes de recherche. La rédaction en anglais des dossiers est indispensable pour permettre leur évaluation par un groupe comprenant des experts internationaux.

Les chercheurs et chercheuses intéressé(e)s déposeront d'abord une esquisse de projet (sur formulaire spécial; voir le point 5.3.), comportant les informations suivantes:

- Résumé
- Thème et objectif précis du projet
- Approches théoriques et concepts
- Méthodes prévues
- Calendrier et étapes-clés
- Utilité prévue et transcription sur le plan pratique des résultats escomptés
- Coopération avec des chercheurs/chercheuses d'autres disciplines et/ou avec des institutions privées ou publiques; liens avec des groupes étrangers et coopération internationale
- Estimation des besoins en personnel et financiers (salaires et coûts de matériel)

En se basant sur les résultats de la procédure d'évaluation des esquisses, le comité de direction sélectionnera différentes esquisses et invitera leurs auteurs à préparer une requête de recherche détaillé et à la soumettre à la Division IV du Fonds national suisse. Conformément aux directives du Fonds national, ces requêtes doivent être présentées sur formulaires PNR et se limiter à une période de 36 mois au maximum. Les requêtes de recherche seront également examinées par des experts internationaux.

Le comité de direction sélectionnera les requêtes de recherche qui seront soumises au Conseil de la recherche (Division IV; Bureau du Conseil de la recherche) pour acceptation ou rejet.

5.2. Critères de sélection

La mise au concours des projets se fera de manière publique et compétitive à l'intérieur de la communauté scientifique suisse. L'évaluation des esquisses de projets et des requêtes de recherche se basera sur les critères suivants:

Qualité scientifique et originalité: les esquisses de projet et les requêtes de recherche doivent se conformer dans la théorie et dans la méthodologie à l'état actuel des connaissances et des standards scientifiques internationaux.
Les requêtes soumises dans le cadre de ce PNR devront présenter une qualité comparable à celle des requêtes soutenues par le FNSRS.

Faisabilité et concordance de l'objectif: les projets de recherche doivent refléter les objectifs scientifiques du programme (voir le point 4.). Ils doivent pouvoir s'intégrer dans le cadre général et être complémentaires à la recherche internationale.

Application et mise en valeur: les programmes nationaux de recherche ont un mandat explicite de mise en valeur. C'est pourquoi priorité sera donnée aux projets orientés vers l'application et la mise en valeur et qui sont pertinents pour la pratique.

Rapport coûts/bénéfices: les esquisses de projets et requêtes de recherche seront également évaluées selon un critère de rentabilité.

Personnel et infrastructure: le succès d'un projet peut dépendre de l'expertise scientifique du groupe de recherche ou de la disponibilité d'une infrastructure adéquate.

5.3. Calendrier

Les dates suivantes ont été arrêtées:

Mise au concours publique:	25 mai 2000
Délai pour la remise des esquisses de projet:	15 août 2000
Invitation à soumettre des requêtes de recherche:	15 décembre 2000
Délai pour la remise des requêtes:	15 février 2001
Début des travaux:	1er juillet 2001

Toutes les esquisses de projet, rédigées en anglais, doivent être déposées au plus tard le 15 août 2000 (la date du sceau postal faisant foi) à l'adresse suivante:

Fonds national suisse
Division IV
PNR «La résistance aux antibiotiques»
Wildhainweg 20, CH-3001 Berne
Tél.: 031 308 22 22 Fax: 031 305 29 70
e-mail: nfp@snf.ch
Internet: http://www.snf.ch

Pour soumettre une esquisse de projet, il est indispensable d'utiliser les formulaires spécifiques à ce PNR. Selon les directives du Fonds national, les requêtes de recherche doivent être présentées sur les formulaires PNR. Ces deux documents peuvent être téléchargés à partir du site web http://www.snf.ch sous le répertoire Service.

Les esquisses doivent être envoyées au Fonds national par courrier postal. Les esquisses transmises par e-mail ou une forme électronique ne peuvent pas être accep-

tées pour des raisons juridiques. L'examen du contenu des esquisses de projets reçues est précédé d'un examen formel par le Secrétariat de la Division IV où sont contrôlés les points suivants: utilisation des formulaires officiels, caractère complet du projet et dépôt dans les délais. Seuls les requêtes qui satisfont à ces critères sont ensuite soumises à un examen du contenu.

Le secrétariat du PNR «La résistance aux antibiotiques» se tient à votre disposition pour fournir toute information supplémentaire dont vous pourriez avoir besoin.

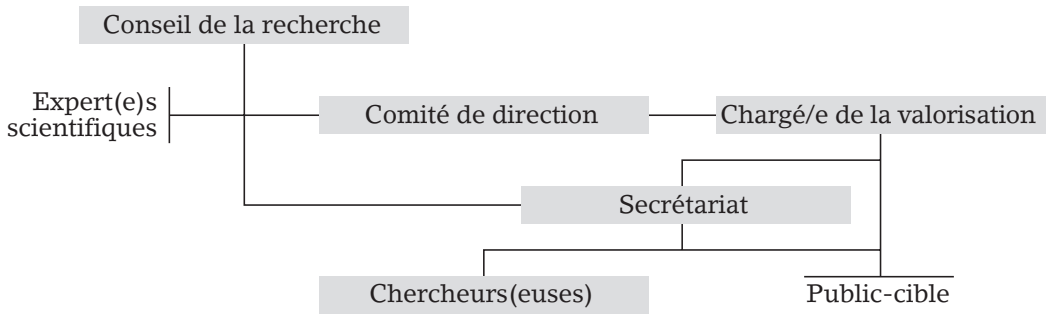
5.4. Subsides de recherche

Le Fonds national suisse soutient la recherche scientifique en Suisse sur la base de requêtes qui lui sont soumises. Il n'octroie aucun mandat de recherche.

Pour les bénéficiaires, les subsides du Fonds national ne sont pas soumis à la TVA.

6. Direction et administration du PNR

6.1. Acteurs principaux



Division IV du Conseil de la recherche, les rapporteurs
La Division IV compte actuellement 19 membres qui représentent un large éventail de disciplines scientifiques. Au sein du Conseil de la recherche, elle assume la responsabilité globale pour la réalisation des PNR, des Programmes prioritaires de recherche et des Pôles de recherche nationaux. Le Bureau du Conseil de la recherche décide, sur proposition de la Division IV, de l'octroi ou du rejet de projets.

Le rapporteur représente au sein du Comité de direction la Division IV. Il soumet à la Division IV les propositions du Comité de direction pour approbation ou rejet.

Comité de direction
Le Comité de direction est un organe restreint et flexible qui reste en place pendant toute la durée du programme; il a une fonction stratégique et porte la responsabilité de la réalisation du programme pour ce qui est de sa qualité scientifique et de la valorisation des résultats. Le Comité de direction est l'instance qui définit le programme, qui lui donne son profil et qui assure l'indispensable continuité et la cohérence dans les décisions.

Le Comité de direction est composé, en règle générale, de cinq membres et d'un(e) président(e). Les milieux scientifiques et ceux de la pratique doivent y être équitablement représentés. La science devrait y être représentée de préférence par des membres étrangers. Le Comité de direction est tenu de faire appel à des spécialistes compétents lors de tâches spéciales, comme par exemple l'élaboration du plan d'exécution, des expertises dans le cadre de l'évaluation des projets et les travaux de valorisation.

Le rapporteur et le/la collaborateur/collaboratrice scientifique de la Division IV du FNRS participent aux séances du Comité de direction.

Secrétariat
Le secrétariat de la Division IV du FNRS est responsable de l'exécution des tâches courantes. Il applique les décisions du Conseil de la recherche et du Comité de direction. Il est l'organe de référence pour les questions administratives et financières et ce pour tous les intervenants. Il assure enfin l'accompagnement et la coordination des projets.

Expert(e)s scientifiques
Chaque PNR dispose d'un groupe scientifique d'accompagnement composé d'expert(e)s étrangers/ères pour la plupart. Ils/elles sont sollicité(e)s par le Comité de direction en cas de besoin et assurent la qualité scientifique des travaux.

Chargé(e) de la valorisation
Le (la) chargé(e) de la valorisation est nommé(e) par le Comité directeur en accord avec le Service de presse et d'information du Fonds national et élu(e) par le Conseil de la recherche. Elle/il est responsable, dans le cadre d'un mandat clairement défini, de concevoir la mise en valeur adéquate, de réaliser les mesures prévues de manière professionnelle et de veiller à la qualité des relations publiques. Elle/il travaille en étroite collaboration avec le secrétariat du Fonds national. La mise en valeur devrait assurer une plus-value profitable au programme dans son ensemble.

6.2. Membres du Conseil de la recherche et du Comité de direction

Division IV du Conseil de la recherche du FNRS

Présidence:
Prof. Hans Schmid (Président)
Prof. Marco Baggiolini (Vice-Président)

Section Programmes nationaux de recherche (PNR):

Prof. Hans Schmid, Institut für Arbeit und Arbeitsrecht, Universität St. Gallen (Président)
Prof. Yves Flückiger, Faculté des sciences économiques, Université de Genève
Prof. Felix J. Frey, Abteilung für Nephrologie, Inselspital, Bern
Prof. Thomas A. Kaden, Institut für anorganische Chemie, Universität Basel
Prof. Ulrich Klöti, Institut für Politikwissenschaften, Universität Zürich
Prof. Beatrix Mesmer, Historisches Institut, Universität Bern
Prof. Paul Messerli, Geographisches Institut, Universität Bern
Prof. André Musy, Institut d'Aménagement des Terres et des Eaux, EPF-Lausanne
Prof. Catherine Nissen-Druey, Departement Forschung, Kantonsspital Basel
Prof. Danielle Yersin, Tribunal Fédéral Suisse, Lausanne

Délégué avec voix consultative:
Monsieur Gerhard M. Schuwey, Directeur de l'Office fédéral de l'éducation et de la science (OFES), Berne

Section Pôles de recherche nationaux (PRN):

Prof. Marco Baggiolini, Theodor Kocher-Institut, Universität Bern (Président)
Prof. Martin Hasler, Dép. d'électricité, EPF-Lausanne
Prof. Dieter Imboden, ETH Zürich
Mme Véronique Jost Gara, 1322 Croy
Mme Beth Krasna, Sécheron SA, Genève
Prof. René Lévy, Institut d'anthropologie et de sociologie, Université de Lausanne
Prof. Wolf Linder, Institut für Politikwissenschaft, Universität Bern
Dr. Jürg Meier, Novartis International AG, Basel
Prof. Louis Schlapbach, Physikalisches Institut, Universität Fribourg

Délégués avec voix consultative:
Dr. Alex Krieger, Commission pour la technologie et l'innovation (CTI), Berne
Dr. Paul-Erich Zinsli, Vice-Directeur de l'Office fédéral de l'éducation et de la science (OFES), Berne

PNR «La résistance aux antibiotiques»

Comité de direction

Président:
Prof. Jean-Claude Piffaretti, Istituto Cantonale Batteriosierologico, Lugano

Membres:
Prof. Patrice Courvalin, Institut Pasteur de Paris, Unité des agents antibactériens
Prof. Jacques Nicolet, Institut für veterinäre Bakteriologie, Universität Bern
PD Dr. Pierre-Alain Raeber, Bundesamt für Gesundheit, Bern
Prof. Claude Regamey, Clinique de médecine, Hôpital cantonal, Fribourg
Prof. Michael Teuber, Institut für Lebensmittelwissenschaft, ETH Zürich
Dr. Sandra Nocera, Volkswirtschaftliches Institut, Universität Bern

Chargé de la valorisation:

N.N.

Rapporteur, Division IV du Conseil de la recherche:

Prof. Felix J. Frey, Abteilung Nephrologie/Hypertonie, Inselspital, Universität Bern

Collaboratrice scientifique du FNRS:

Dr. Barbara Flückiger

Office fédéral de l'éducation et de la science (OFES), Berne:

Mme Sama Bose

NFPNR

Nationales Forschungsprogramm **Antibiotikaresistenz**

Ausführungsplan

FNSNF
Schweizerischer Nationalfonds
Fonds national suisse
Swiss National Science Foundation

Was ist ein Nationales Forschungsprogramm (NFP)?

Im Rahmen der NFP werden Forschungsprojekte durchgeführt, die einen Beitrag zur Lösung wichtiger Gegenwartsprobleme leisten. Der Bundesrat bestimmt die Fragestellungen, die in den NFP untersucht werden sollen. Für die Durchführung der Programme zeichnet der Schweizerische Nationalfonds verantwortlich. Seit ihrer Einführung im Jahre 1975 sind bislang 51 Nationale Forschungsprogramme beschlossen worden.

Die Hauptmerkmale der NFP sind:

- Fachübergreifende Fragestellungen und interdisziplinäre Forschungsansätze.
- Problemorientierte Forschung zwischen reiner Grundlagen- und angewandter Forschung.
- Umsetzung und Valorisierung der Forschungsresultate sind Teil des Programmauftrages.
- Der inhaltliche und finanzielle Rahmen ist vorgegeben.
- Die Dauer der Forschungsarbeiten ist auf 5 Jahre beschränkt.

Schweizerischer Nationalfonds
Abteilung V, Wildhainweg 20
Postfach, 3001 Bern
Tel. +41 (0)31 308 22 22
Fax +41 (0)31 305 29 70
Internet: www.snf.ch
e-mail: nfp@snf.ch

1. Zusammenfassung

In der Schweiz wie in der restlichen Welt sind die betroffenen Stellen in den Bereichen wie Gesundheitswesen, Veterinärmedizin, Lebensmittelindustrie und Landwirtschaft besorgt über das Auftreten und die Ausbreitung der Resistenzen von Bakterien gegen Antibiotika. Falls die Entwicklung anhält, besteht Gefahr, dass bald keine Antibiotika mehr gegen eine Reihe von klinisch wichtigen Bakterien wirksam sind. Umso mehr als in der pharmazeutischen Forschung in absehbarer Zeit keine neuen Klassen von antibakteriell wirkenden Substanzen in Sicht sind.

Verantwortlich für die Selektion von Resistenzgenen bei krankheitserregenden Bakterien, aber auch bei Kommensalen und Umweltbakterien, ist der Antibiotikaeinsatz. Die Resistenzgene können sich verbreiten und ihre Übertragung in krankheitserregende Bakterien erschwert oder verunmöglicht sogar eine Therapie.

Das NFP «Antibiotikaresistenz» hat den Auftrag: i) wissenschaftliche Strategien und neue Methoden für ein prospektives Resistenz-Überwachungssystem zu entwickeln; ii) eine Übersicht über die gegenwärtige Situation der Antibiotikaresistenz in allen betroffenen Bereichen wie Human- und Tierpopulationen, Nutztierhaltung, Lebensmittel und Umwelt in der Schweiz zu erstellen; iii) die Mobilität von resistenten Bakterien und Resistenzgenen zu bestimmen und die aus dem Auftreten von Resistenzen in den betroffenen Bereichen resultierende Gefahr für die medizinische Therapie zu ermitteln; iv) molekulare Studien zur Resistenzbildung bei Bakterien zu fördern, um neue Erkenntnisse für die Entwicklung von Antibiotika und In-vitro-Nachweistechniken zu gewinnen; v) die sozialen, rechtlichen, ethischen und wirtschaftlichen Konsequenzen der Bildung von Antibiotikaresistenzen und einer allfälligen Neureglementierung des Antibiotikaeinsatzes abzuschätzen. Die so gewonnenen Erkenntnisse werden für folgende Bereiche von Bedeutung sein: Gesundheitswesen, Landwirtschaft, Lebensmitteltechnologie, Bakteriologie, pharmazeutische Forschung, Wirtschaft, Gesellschaft.

Für die Durchführung dieses multidisziplinären Programms steht ein Betrag von 12 Millionen Franken für die Dauer von fünf Jahren zur Verfügung. Die Forschung im Rahmen dieses NFP wird wo notwendig mit der internationalen, vor allem der europäischen Forschung koordiniert.

2. Einführung

2.1. Das Problem der Antibiotikaresistenz

Die Entdeckung der Antibiotika und ihr Einsatz in der Therapie zur Bekämpfung von Infektionen war einer der spektakulärsten Fortschritte der Medizin des 20. Jahrhunderts. Leider wurde die Wirksamkeit dieser antibakteriellen Mittel durch die Fähigkeit der Bakterien, sich gegen ihre Wirkung zu wehren, rasch aufgewogen. Denn Bakterien können gegen Antibiotika resistent werden, indem sie ihr Genom durch Mutation ändern oder indem sie mittels verschiedener genetischer Übertragungsmechanismen Gene anderer Mikroorganismen erwerben. Häufig ist man mit Stämmen konfrontiert, welche gegen vier oder noch mehr Klassen von antibakteriellen Wirkstoffen resistent sind.

Die weltweit alarmierende Situation in der Humanmedizin erklärt sich durch die mit dem intensiven Einsatz dieser Substanzen verbundenen Aneignung und Übertragung von Antibiotika-Resistenzgenen. Einige Beispiele: Staphylococcus aureus resistent gegen Methicillin (MRSA) oder mit einer verminderten Empfindlichkeit gegen Vancomycin (VISA), Vancomycin resistente Enterokokken (VRE), Pneumokokken mit Unempfindlichkeit gegen Penicillin, multiresistente Stämme von Mycobacterium tuberculosis, β-Lactamase produzierende gramnegative Bakterien mit erweitertem Wirkungsspektrum.

Resistente Bakterien kommen in der Natur häufig bereits vor der Verwendung oder der Verordnung von Antibiotika durch den Menschen vor. Der Antibiotikaeinsatz, besonders wenn er intensiv erfolgt, begünstigt die Selektion von resistenten Stämmen und ist die Ursache für die Umwandlung von empfindlichen Bakterienpopulationen in resistente Populationen.

Die Bakterienpopulationen, welche dem durch die Antibiotika verursachten Selektionsdruck unterstehen, bilden Reservoire für Resistenzgene. Diese sind demnach dort vorhanden, wo antibakterielle Wirkstoffe zu finden sind, sei es auf natürliche Weise (bei Antibiotika produzierenden Mikroorganismen) oder infolge ihrer Verwendung durch den Menschen. Man unterscheidet drei Teilbereiche:

Die Umwelt, Boden und Gewässer, gleich ob unberührt oder unter dem Einfluss von Menschen und Tieren.

Die Menschen, vor allem das Krankenhausmilieu; die kommensalen Bakterien des Menschen (Haut, Verdauungstrakt) bilden ein grosses potentielles Reservoir, über das man jedoch nur ein sehr lückenhaftes Wissen hat.

Die Tiere, bei deren Zucht Antibiotika für therapeutische, aber auch prophylaktische Zwecke eingesetzt werden. Auch hier können die kommensalen Bakterien Resistenzgene beherbergen, die potentiell auf krankheitserregende Bakterien übertragbar sind. In der Tierzucht wurden oder werden Antibiotika in zahlreichen Ländern als Futtermittelzusätze verwendet. In der Schweiz ist dies seit dem 1. Januar 1999 nicht mehr erlaubt.

Bisher gibt es wenig Studien, die sich mit den Beziehungen zwischen diesen Bereichen, insbesondere zwischen den Bakterienpopulationen der Umwelt und jenen des Menschen befassen. Einer der Übertragungswege zwischen diesen Teilbereichen könnte über die Lebensmittel führen.

2.2. Die Situation im Ausland

Die Europäische Union und die USA haben bereits Massnahmen getroffen oder sind gerade dabei, um das Phänomen der Resistenz in den Griff zu bekommen. Derzeit werden verschiedene nationale oder internationale Überwachungssysteme eingerichtet. Einer ihrer Schwachpunkte ist das Fehlen anerkannter Methoden, um sich ein verlässliches Bild über die Resistenz zu verschaffen.

Das von der EU finanzierte EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) hat im Oktober 1999 die ersten Resultate einer Machbarkeitsstudie veröffentlicht. Im Bericht wird betont, wie wichtig die Wahl geeigneter Methoden ist.

Für das vom Center for Disease Control and Prevention (Atlanta, USA) koordinierte Programm INSPEAR (International Network for the Study and Prevention of Emerging Antimicrobial Resistance) werden Partnerschaften in Europa gesucht. Mit diesem Programm will man ein System für die Früherkennung von Resistenzen aufbauen, um rasch eingreifen zu können und um die Risiken, die zur Resistenzbildung führen, zu untersuchen.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat das Auftreten und die Ausbreitung der Antibiotikaresistenz als gravie-rendes Problem für die ganze Welt eingestuft, das die hochentwickelten Nationen genauso betrifft wie die Entwicklungsländer. Gemäss der WHO müssen die Anstrengungen, die zur Verlangsamung des Auftretens und der Verbreitung der Antibiotikaresistenzen unternommen werden sollen, mehrere Punkte einschliessen: die Überwachung dieser Resistenzen, die Aufklärung aller Antibiotika verschreibenden Personen, der Gesundheitsfachleute und der Öffentlichkeit, die Reglementierung (einschliesslich die Bekämpfung mangelnder Ethik in der Antibiotikawerbung) und die Forschung (inkl. der Untersuchung der Mechanismen und der Verbreitung der Resistenz sowie die Entwicklung neuartiger Wirkstoffe).

Um den Mitgliedstaaten bei der Bewältigung der Gefahren ausgehend von Antibiotikaresistenzen zu helfen, hat die WHO das Programm Antimicrobial Resistance Monitoring (ARM) lanciert, das vor allem für die Entwicklungsländer bestimmt ist. Mit dem Programm ARM soll in elektronischer Form ein weltweites «Netz der Netze» (WHO-NET) eingerichtet werden, um die von den nationalen und regionalen Überwachungsnetzen der Antibiotikaresistenz gelieferten Informationen zusammenzutragen. Die WHO zählt darauf, dass sich alle Mitgliedländer am Programm ARM und damit am Kampf gegen die Ausbreitung der Antibiotikaresistenz beteiligen.

Dieses neue NFP stellt das schweizerische Gegenstück des Programms dar, welches im Ausland auf Wunsch der WHO aufgebaut wird. Es wird spezifische Antworten für die Situation in unserem Land erarbeiten, aber auch eine Zusammenarbeit auf internationaler Ebene anstreben (insbesondere mit der Europäischen Union), da sich die Bakterien nicht um Grenzen scheren!

2.3. Forschungsstand in der Schweiz

Auch in unserem Land beschäftigt man sich mit dem besorgniserregenden Problem der Antibiotikaresistenz. Eine beachtliche Zahl von Studien wurde und wird erstellt, um Erkenntnisse über die Situation der Resistenz in der Humanmedizin zu gewinnen. Dabei ergreifen häufig die pharmazeutischen Unternehmen die Initiative. Jedoch bleiben die Untersuchungen im Allgemeinen auf bestimmte Zentren oder Regionen der Schweiz beschränkt und betreffen oft lediglich einige krankheitserregende Bakterien, weshalb sie nur beschränkt repräsentativ sind. Zudem beziehen sie sich nur auf einen bestimmten Zeitraum und erlauben es nicht, das Auftreten und die Verbreitung resistenter Stämme zu überwachen. Selbst wenn lediglich der Teilbereich der Humanmedizin betrachtet wird, ist gegenwärtig wenig über die Gesamtsituation der Resistenz in unserem Land und vor allem deren Entwicklung bekannt, obwohl sie als potentiell besorgniserregend gilt.

Weitere Initiativen wurden lanciert. So hat das Bundesamt für Gesundheit (BAG) die Meldepflicht der Empfindlichkeit von Mycobacterium tuberculosis-Stämmen auf verschiedene Antibiotika eingeführt. Das BAG überwacht über die nationalen Zentren von Bern und Genf auch die Resistenz der Salmonellen (besonders bei Salmonella typhimurium) und der Meningokokken. Derzeit ist eine Studie im Gang, um den Stand der Pneumokokkenresistenz in der Schweiz korrekt zu bestimmen. Das Bundesamt für Veterinärwesen führt seit Mitte 1999 eine Studie über die Resistenzbildung bei den wichtigsten krankheitserregenden Mikroorganismen in der Veterinärmedizin im Ver-

gleich zu den achtziger Jahren durch. Eine weitere Studie betrifft den Stand der Resistenz in der Nutztierhaltung und befasst sich mit den Konsequenzen des Verbots von Antibiotika als Futtermittelzusätze.

3. Entstehung des NFP

Am 23. Juni 1999 hat der Bundesrat zwei zusätzliche Programme zur 8. Serie der Nationalen Forschungsprogramme ratifiziert und den Schweizerischen Nationalfonds mit der Durchführung betraut.

Das neue Programm «Antibiotikaresistenz» ist eines der beiden Programme. Für dieses NFP wurde ein Kredit von 12 Millionen Franken für die Dauer von fünf Jahren bewilligt. Der Forschungsrat hat eine sechsköpfige Leitungsgruppe gebildet, deren Aufgabe es ist, den Ausführungsplan auszuarbeiten und die Verantwortung für die strategische Führung zu übernehmen. Diese Gruppe (Zusammensetzung siehe Ziffer 6.2) hat ihr Arbeit am 1. Dezember 1999 aufgenommen.

Die Leitungsgruppe hat einen ersten Entwurf für den Ausführungsplan erstellt und dabei die Meinungen der Initianten dieses NFP sowie eines Vertreters der Abteilung III des Schweizerischen Nationalfonds eingeholt. Danach hat die Leitungsgruppe unter Berücksichtung aller vorgebrachten Argumente den vorliegenden Ausführungsplan verfasst.

Dieses NFP kann mit der an unseren Hochschulen oder sonstigen Institutionen vorhandenen Infrastruktur durchgeführt werden. Ausserdem bildet die Qualität der vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützten Grundlagen- und klinischen Forschung in diesem Bereich die unerlässliche Grundlage für die Lancierung dieses gezielten Programms. Es wird beträchtlich zur Erweiterung unserer Kenntnisse über die Antibiotikaresistenz in der Schweiz und die damit verbundenen Gefahren beitragen und die nötigen wissenschaftlichen Grundlagen liefern, um geeignete Kontrollmassnahmen vorzuschlagen und neue Antibiotika zu entwickeln.

Um Synergieeffekte zu nutzen und Doppelspurigkeiten zu vermeiden, stellt die Leitungsgruppe durch ihre Mitglieder sicher, dass die Verbindungen mit den europäischen Programmen verstärkt werden.

4. Wissenschaftliche Ziele

4.1. Allgemeine Zielsetzungen des Programms

Situation der Resistenz: Entwicklung von Methoden und Strategien, mit denen sich jegliches Auftreten und jegliche Verstärkung der Resistenz erfassen lassen. Die Techniken sollten in die Überwachungs- und Alarmsysteme, die während oder nach der fünfjährigen Dauer des NFP eingerichtet werden, eingefügt werden können.

Eine Übersicht über die Resistenz in der Schweiz bei den krankheitserregenden, nicht krankheitserregenden, kommensalen Bakterien in den betreffenden Teilbereichen (Menschen, Tiere, Lebensmittel, Umwelt usw.) erstellen.

Epidemiologie: Ermittlung des Mobilitätsgrades von resistenten Bakterien oder Resistenzgenen zwischen den verschiedenen Teilbereichen und der Übertragungswege. Die aus der Resistenz in einem bestimmten Teilbereich resultierende Gefahr für die medizinische Therapie abschätzen.

Grundlagenforschung: Förderung von molekularen Studien über die bakterielle Resistenz basierend auf altbekannten oder neuen biochemischen Mechanismen oder den Mechanismen des Gentransfers, einschliesslich evolutionsgeschichtlicher Ansätze.

Recht und Gesellschaft: Abklärung der zivilhaftrechtlichen Konsequenzen der Antibiotikaresistenz im Falle von Schäden, die auf diese Resistenz zurückzuführen sind. Unter der Annahme einer geänderten Reglementierung des Antibiotikaeinsatzes in der Humanmedizin die Folgen für die therapeutische Freiheit und auf die Rechte des Einzelnen gegenüber der Gemeinschaft analysieren. Untersuchung der ethischen Überlegungen und der bestehenden Rechtsgrundlagen, mit denen der Antibiotikaeinsatz anders reglementiert werden könnte.

Anwendung: Gestützt auf die Ergebnisse Vorschläge für geeignete Massnahmen erarbeiten, um die Häufigkeit der Antibiotikaresistenz zu kontrollieren oder sogar zu verringern.

Interdisziplinarität: Förderung der interdisziplinären Forschung zwischen Mikrobiologie, Humanmedizin, Veterinärmedizin, Spitalhygiene, Umweltwissenschaften, Lebensmitteltechnologie, Sozial- und Präventivmedizin, Wirtschaftwissenschaften, Recht und Ethik.

Umsetzung: Konsequente Förderung der Kontakte und des Informationsaustausches zwischen den einzelnen Forschungsgruppen, damit sich dieses NFP kohärent entwickeln kann. Kontakte und Meinungsaustausche mit den europäischen Gruppen fördern, um die Forschungsaktivitäten aufeinander abzustimmen. Die Öffentlichkeit über die mit dem unsachgemässen Gebrauch von Antibiotika verbundenen Gefahren aufklären. Vorbereitungen treffen, damit die zuständigen Sanitäts- und Gesundheitsstellen geeignete Massnahmen für einen besseren Antibiotikaeinsatz ergreifen können. Interessierten Kreisen die im Rahmen dieses NFP erhaltenen Ergebnisse zur Verfügung stellen. Das NFP soll für die politischen Behörden, Gesundheits-, Veterinär- und Landwirtschaftsbehörden, für die Industrie, für den Sektor der Lebensmittelproduktion und für die Medien als Informationsplattform über das Problem der Antibiotikaresistenz dienen.

Forschungsplatz Schweiz: Aufbau eines Netzwerkes für die interdisziplinäre Zusammenarbeit bei Fragen der Mikrobiologie.

4.2. Forschungsschwerpunkte

- Entwicklung von Methoden und Strategien zur Analyse der Mechanismen, die das Auftreten und die Verbreitung der Antibiotikaresistenz steuern.
- Entwicklung von neuen In-vitro-Nachweistechniken für die Resistenz.
- Suche nach Methoden für ein Überwachungssystem, mit dem das Auftreten von Resistenzen erkannt und die Vermehrung der Resistenz unter Kontrolle gebracht werden kann.
- Analyse der aktuellen Situation der Antibiotikaresistenz in der Schweiz bei den krankheitserregenden, nicht krankheitserregenden und kommensalen Bakterien.
- Quantitative Bestimmung des Verbrauchs von Antibiotikasubstanzen in der Schweiz. Untersuchung der Zusammenhänge zwischen dem Antibiotikaverbrauch und dem Stand der Resistenz.
- Erstellen und Validieren von mathematischen Modellen für die Untersuchung der Relationen zwischen den Konzentrationen von antibiotischen Substanzen und dem Stand der Resistenz in einer Population (pharmacodynamic modeling).
- Ermittlung der Risikofaktoren für die Infektion und Kolonisierung durch resistente Bakterien in der Human- und Vetrinärmedizin.

- Feststellen der «phylogenetischen» Beziehungen zwischen den Antibiotikaresistenzen in den verschiedenen Teilbereichen (Menschen, Tiere, Umwelt, einschliesslich die Lebensmittel), insbesondere durch die molekulare Bestimmung der Resistenzdeterminanten und ihrer Vektoren.
- Erkennung von resistenten Bakterienklonen und Analyse ihrer Vermehrung. Erforschung der Gründe für den epidemischen Erfolg einiger dieser Klone.
- Analyse der möglichen Zusammenhänge zwischen der Antibiotikaresistenz und der Virulenz der Bakterien.
- Verbesserung der Kenntnisse über die biochemischen Mechanismen der Antibiotikaresistenz.
- Erweiterung des Wissens über die genetischen Aufnahme- und Transfermechanismen der Antibiotikaresistenz, vor allem zwischen krankheitserregenden und nicht krankheitserregenden Bakterien, auch bei den langsamwachsenden, aber medizinisch wichtigen Bakterien (Chlamydia, Legionella, Mykoplasmen, Anaerobier usw.).
- Anhand der erhaltenen Resultate Vorschläge ausarbeiten für Massnahmen, um die Häufigkeit der Antibiotikaresistenz unter Kontrolle zu bringen oder sogar zu verringern.
- Untersuchung der Wahrnehmung des Problems der Antibiotikaresistenz in der schweizerischen Bevölkerung, einschliesslich der rechtlichen Aspekte eines therapeutischen Misserfolgs infolge einer solchen Resistenz.
- Analyse der ethischen Aspekte, der rechtlichen Grundlagen und der Auswirkung einer allfälligen Einschränkung oder Änderung des Antibiotikaeinsatzes aus Sicht der Wirtschaft, der therapeutischen Freiheit und des Interessens des Individuums gegenüber dem Interesse der Allgemeinheit.
- Bestimmung der Position der schweizerischen Forschung im Bereich Antibiotikaresistenz im internationalen Quervergleich in Hinsicht einer langfristigen Vernetzung der lokalen Forschungsansätze.

4.3. Anwendungsbereiche der Resultate

Die im Rahmen dieses NFP gewonnenen Erkenntnisse müssen für folgende Anwendungsbereiche von Nutzen sein:

Gesundheitswesen und Veterinärmedizin

- Die Resultate dieses NFP sollten es ermöglichen, präventive Massnahmen vorzuschlagen, damit die Wirksamkeit der zur Behandlung von Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier benötigten Antibiotika gewährleistet bleibt.
- Die erhaltenen Daten sollen in Zukunft einen sinnvolleren Einsatz der Antibiotika erlauben.
- Im Krankenhausmilieu sollte die Kontrolle des Auftretens und der Vermehrung der Antibiotikaresistenz zu einer Verminderung der durchschnittlichen Spitalaufenthaltsdauer beitragen.

Lebensmitteltechnologie

- Die Resultate des NFP werden der Nahrungsmittelindustrie allgemein zugute kommen, da festgestellt wird, ob die Lebensmittel wirklich wichtige Träger für die Übertragung der Resistenz auf den Menschen darstellen.

Erforschung der Molekularbiologie der Prokaryonten

- Die gewonnenen Resultate sind in einem internationalen Kontext verwendbar, wo diese Problematik hochaktuell ist. Eventuell wird man neue Resistenz- oder Übertragungsmechanismen erkennen können.
- Mit diesem NFP kann das Interesse der Schweizer Forschung im Bereich der Genetik und der Biologie der Prokaryonten wiederbelebt werden.

Pharmazeutische Industrie

- Die pharmazeutische Industrie wird von den auf dem Gebiet der Resistenz, vor allem der Biochemie, gewonnenen Erkenntnissen profitieren können.

Wirtschaft

- Die wirtschaftlichen Langzeit-Auswirkungen der erzielten Resultate sind offensichtlich, sowohl im Hinblick auf die Gesundheitskosten, die Lebensmittel- und Agrartechnologie wie auch in Bezug auf die pharmazeutische Industrie und die Diagnose.

Recht und Gesellschaft

- Dank den im Rahmen dieses NFP unternommen Forschungsarbeiten wird die Bevölkerung auf das Problem der Antibiotikaresistenz aufmerksam gemacht. Aufgrund der ethischen Überlegungen und der Analyse der bestehenden Rechtsgrundlagen soll es möglich sein, Vorschläge für eine zukünftige Reglementierung des Einsatzes von antimikrobiellen Mitteln auszuarbeiten.

Positionierung der Schweizer Forschung

- Durch Förderung der disziplinübergreifenden Forschung wird ein Netzwerk interdisziplinärer Zusammenarbeit für Fragen der Mikrobiologie entstehen. Die Kontakte zwischen in- und ausländischen Forschergruppen werden für die Entwicklung möglicher zukünftiger Überwachungs- und Alarmsysteme von Nutzen sein.

5. Organisation des NFP

5.1. Projektskizzen und Forschungsgesuche

Die fünf Forschungsjahre des NFP werden in zwei Phasen unterteilt, wovon die erste drei Jahre dauert. In der zweiten Phasen werden nur noch Projekte unterstützt, die ein vielversprechendes Potential aufweisen und Gewähr für das Erreichen der Ziele bieten.

Um die Projektvorhaben besser aufeinander abzustimmen und entsprechende Schwerpunkte setzen zu können, wird ein zweistufiges Eingabeverfahren angewendet. Als Erstes sind die Projektskizzen (maximal fünf Seiten: drei Seiten für den wissenschaftlichen Teil und zwei Seiten für den administrativen Teil, plus einem kurzen Curriculum vitae) einzureichen und danach die Forschungsgesuche. Damit die Projekte von einer Gruppe internationaler Expertinnen und Experten begutachtet werden können, müssen Projektskizzen und Forschungsgesuche in englischer Sprache verfasst werden.

Interessierte Forschende reichen in einem ersten Schritt eine Projektskizze (auf speziellem Formular zu diesem NFP; vergleiche 5.3) mit folgenden Angaben ein:

- Zusammenfassung
- Genaues Thema und Ziel des Projektes
- Theoretische Ansätze und Konzepte
- Methodik
- Zeitplan und Meilensteine
- Angestrebter Nutzen und praktische Umsetzung der erwarteten Resultate
- Zusammenarbeit mit Forschenden anderer Fachrichtungen und/oder mit privaten beziehungsweise öffentlichen Institutionen. Bezug zur ausländischen Forschung und internationale Zusammenarbeit
- Ungefährer personeller und finanzieller Aufwand (Personal- und Materialkosten)

Gestützt auf die Resultate der Evaluation der Projektskizzen wird die Leitungsgruppe eine Auswahl unter den verschiedenen Skizzen treffen und ihre Verfasser auffordern, ein ausführliches Forschungsgesuch auszuarbeiten und bei der Abteilung IV des Schweizerischen Nationalfonds einzureichen. Die Forschungsgesuche sind gemäss den Richtlinien des Nationalfonds auf den NFP-Formularen einzureichen und auf eine Dauer von höchstens 36 Monaten zu beschränken. Die Forschungsgesuche werden ebenfalls von internationalen Expertinnen und Experten begutachtet.

Die Leitungsgruppe entscheidet, welche Forschungsgesuche dem Forschungsrat (Abteilung IV; Ausschuss) zur Genehmigung beziehungsweise Ablehnung unterbreitet werden.

5.2. Auswahlkriterien

Die Ausschreibung der Projekte findet in einem öffentlichen, kompetitiven Rahmen innerhalb der schweizerischen Forschungsgemeinschaft statt. Die Beurteilung der Projektskizzen und der Forschungsgesuche wird auf folgenden Kriterien beruhen:

Wissenschaftliche Qualität und Originalität: Die Projektskizzen und Forschungsgesuche müssen sich bezüglich Theorie und Methode nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand und den internationalen Wissenschaftsstandards richten.

Die im Rahmen dieses NFP eingereichten Gesuche müssen qualitativ mit den vom Nationalfonds unterstützten Forschungsgesuchen vergleichbar sein.

Machbarkeit und Zielkonkordanz: Die Forschungsprojekte müssen die wissenschaftlichen Zielsetzungen des Programms widerspiegeln (siehe Ziffer 4). Sie müssen sich in den Gesamtrahmen einfügen lassen und komplementär zur ausländischen Forschung sein.

Anwendung und Umsetzung: Für Nationalen Forschungsprogramme besteht ein expliziter Umsetzungsauftrag. Entsprechend werden Projekte bevorzugt, welche auf die Anwendung und die Umsetzung ausgelegt und für die Praxis relevant sind.

Kosten-Nutzen-Verhältnis: Die Projektskizzen und Forschungsgesuche werden auch im Hinblick auf ihre Rentabilität beurteilt.

Personal und Infrastruktur: Der Erfolg eines Projektes kann von der wissenschaftlichen Erfahrung der Forschungsgruppe oder dem Vorhandensein einer geeigneten Infrastruktur abhängen.

5.3. Zeitplan

Folgende Daten wurden beschlossen:

- Öffentliche Ausschreibung: 25. Mai 2000
- Eingabeschluss für Projektskizzen: 15. August 2000
- Einladung für die Eingabe von Forschungsgesuchen: 15. Dezember 2000
- Eingabeschluss für Gesuche: 15. Februar 2001
- Beginn der Forschung: 1. Juli 2001

Sämtliche Projektskizzen, verfasst auf Englisch, müssen spätestens bis zum 15. August 2000 an die untenstehende Adresse eingereicht werden (Datum des Poststempels):

Schweizerischer Nationalfonds
Abteilung IV
NFP «Antibiotikaresistenz»
Wildhainweg 20, CH-3001 Bern
Tel.: 031-308 22 22 Fax: 031-305 29 70
E-Mail: nfp@snf.ch
Internet: http://www.snf.ch

Für die Einreichung von Projektskizzen sind unbedingt die für dieses NFP vorgesehenen Formulare zu verwenden. Gemäss den Richtlinien des Nationalfonds sind die Forschungsgesuche auf den NFP-Formularen zu unterbreiten. Beide Vorlagen sind über die Internetseite http://www.snf.ch unter der Rubrik «Service» abrufbar.

Projektskizzen müssen dem Nationalfonds per Post zugestellt werden. Via E-Mail oder sonstwie elektronisch übermittelte Skizzen können aus rechtlichen Gründen nicht akzeptiert werden. Der inhaltlichen Begutachtung vorangestellt wird eine formale Prüfung durch das Sekretariat der Abteilung IV. Folgende Kriterien kommen zur Anwendung: Benutzung der offiziellen Formulare, Vollständigkeit der Angaben und termingerechte Eingabe. Nur Skizzen, die diese Kriterien erfüllen, werden einer materiellen Beurteilung unterzogen.

Das Sekretariat des NFP «Antibiotikaresistenz» steht für allfällige zusätzliche Informationen zur Verfügung.

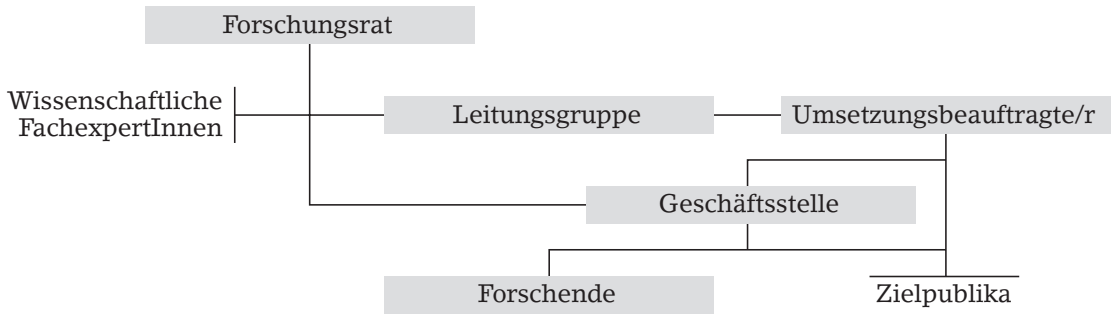
5.4. Forschungsbeiträge

Der Schweizerische Nationalfonds unterstützt anhand der ihm unterbreiteten Gesuche die wissenschaftliche Forschung in der Schweiz. Er erteilt keinerlei Forschungsaufträge.

Die Beiträge des Nationalfonds sind für die Begünstigten nicht mehrwertsteuerpflichtig.

6. Leitung und Verwaltung des NFP

6.1. Hauptakteure



Abteilung IV des Forschungsrates; ReferentInnen
Die Abteilung IV zählt 19 Mitglieder, die ein breites Spektrum von wissenschaftlichen Disziplinen abdecken. Sie trägt innerhalb des Forschungsrates die Gesamtverantwortung für die Durchführung der Nationalen Forschungsprogramme, der Schwerpunktprogramme und der Nationalen Forschungsschwerpunkte. Der Forschungsrat entscheidet über Zusprache oder Ablehnung von Gesuchen.

Die Referentin/der Referent vertritt den Forschungsrat der Abteilung IV in der Leitungsgruppe. Sie/er unterbreitet dem Forschungsrat die Anträge der Leitungsgruppe zur Bewilligung oder Ablehnung.

Leitungsgruppe
Die Leitungsgruppe ist ein kleines, flexibles Gremium, das über die ganze Programmdauer vornehmlich strategisch tätig ist. Sie trägt die Verantwortung für die Durchführung des Programms bezüglich wissenschaftlicher Qualität und Umsetzung. Sie ist das gestaltende Gremium, verleiht dem Programm sein Profil und gewährt die nötige Kontinuität und Kohärenz in den Entscheidungen.

Idealerweise besteht sie aus fünf Mitgliedern und einer Präsidentin/einem Präsidenten. Die Wissenschaft und die Praxis sollen in einem ausgewogenen Verhältnis vertreten sein; die Wissenschaft soll bevorzugt durch ausländische Mitglieder vertreten sein. Die Leitungsgruppe ist gehalten, für spezielle Aufgaben bestgeeignete Fachleute beizuziehen, wie etwa zur Erarbeitung des Ausführungsplans, für Expertisen im Rahmen der Projektevaluation und die Umsetzungsarbeiten.

Die Referentin/der Referent und ein/e wissenschaftliche/r Mitarbeiter/in der Abteilung IV des SNF nehmen an den Sitzungen der Leitungsgruppe teil.

Geschäftsstelle
Die Geschäftsstelle der Abteilung IV des SNF ist verantwortlich für die operative Geschäftsführung. Sie setzt die Beschlüsse des Forschungsrates und der Leitungsgruppe um. Sie ist in administrativen und finanziellen Belangen Ansprechstelle für sämtliche Akteure und organisiert die Projektbegleitung und -koordination.

Wissenschaftliche Fachexpertinnen und -experten
Jedes NFP hat einen Pool, bestehend aus mehrheitlich ausländischen wissenschaftlichen Fachexpertinnen und Fachexperten. Sie werden von der Leitungsgruppe nach Bedarf beigezogen und nehmen die wissenschaftliche Qualitätssicherung wahr.

Umsetzungsbeauftragte/r
Die/der Umsetzungsbeauftragte wird von der Leitungsgruppe in Absprache mit dem Presse- und Informationsdienst des Schweizerischen Nationalfonds nominiert und durch den Forschungsrat gewählt. Sie/er ist in einem klar umschriebenen Mandatsverhältnis für die themengerechte Konzipierung der Umsetzung, für die Realisierung der Umsetzungsmassnahmen nach professionellen Standards und für die Qualitätssicherung im Bereich der Öffentlichkeitsarbeit verantwortlich. Sie/er arbeitet eng mit der Geschäftsstelle des Nationalfonds zusammen. Mit der Umsetzung soll ein für das Gesamtprogramm vorteilhafter Zusatznutzen (added value) erzielt werden.

6.2. Mitglieder des Forschungsrates und der Leitungsgruppe

Abteilung IV des Forschungsrates des SNF

Präsidium:
Prof. Hans Schmid (Präsident)
Prof. Marco Baggiolini (Vize-Präsident)

Sektion Nationale Forschungsprogramme (NFP):

Prof. Hans Schmid, Institut für Arbeit und Arbeitsrecht, Universität St. Gallen (Präsident)
Prof. Yves Flückiger, Faculté des sciences économiques, Université Genève
Prof. Felix J. Frey, Inselspital, Bern
Prof. Thomas A. Kaden, Institut für anorganische Chemie, Universität Basel
Prof. Ulrich Klöti, Institut für Politikwissenschaften, Universität Zürich
Prof. Beatrix Mesmer, Historisches Institut, Universität Bern
Prof. Paul Messerli, Geographisches Institut, Universität Bern
Prof. André Musy, Institut d'Aménagement des Terres et des Eaux, EPFL Lausanne
Prof. Catherine Nissen-Druey, Kantonsspital, Departement Forschung, Basel
Prof. Danielle Yersin, Tribunal Fédéral Suisse, Lausanne

Mit beratender Stimme:
Gerhard M. Schuwey, Direktor des Bundesamtes für Bildung und Wissenschaft (BBW), Bern

Sektion Nationale Forschungsschwerpunkte (NFS):

Prof. Marco Baggiolini, Theodor Kocher-Institut, Universität Bern (Präsident)
Prof. Martin Hasler, Dép. d'électricité, EPF-Lausanne
Prof. Dieter Imboden, ETH Zürich
Mme Véronique Jost Gara, 1322 Croy
Mme Beth Krasna, Sécheron SA, Genève
Prof. René Lévy, Institut d'anthropologie et de sociologie, Université de Lausanne
Prof. Wolf Linder, Institut für Politikwissenschaft, Universität Bern
Dr. Jürg Meier, Novartis International AG, Basel
Prof. Louis Schlapbach, Physikalisches Institut, Universität Fribourg

Mit beratender Stimme:
Dr. Alex Krieger, Kommission für Technologie und Innovation (KTI), Bern
Dr. Paul-Erich Zinsli, Vize-Direktor des Bundesamtes für Bildung und Wissenschaft (BBW), Bern

NFP «Antibiotikaresistenz»

Leitungsgruppe

Präsident:
Prof. Jean-Claude Piffaretti, Istituto Cantonale Batteriosierologico, Lugano

Mitglieder:
Prof. Patrice Courvalin, Institut Pasteur de Paris, Unité des agents antibactériens
Prof. Jacques Nicolet, Institut für veterinäre Bakteriologie, Universität Bern
PD Dr. Pierre-Alain Raeber, Bundesamt für Gesundheit, Bern
Prof. Claude Regamey, Clinique de médecine, Hôpital cantonal, Fribourg
Prof. Michael Teuber, Institut für Lebensmittelwissenschaft, ETH Zürich
Dr. Sandra Nocera, Volkswirtschaftliches Institut, Universität Bern

Umsetzungsbeauftragte/r:

N.N.

Referent der Abteilung IV des Forschungsrates des SNF:

Prof. Felix J. Frey, Abteilung Nephrologie/Hypertonie, Inselspital, Universität Bern

Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Geschäftsstelle der Abteilung IV des SNF:

Dr. Barbara Flückiger

Für das Bundesamt für Bildung und Wissenschaft (BBW), Bern:

Sama Bose

NFPNR

National Research Programme **Antibiotic Resistance**
Implementation plan

Programme national de recherche **La résistance aux antibiotiques**
Plan d'exécution

Nationales Forschungsprogramm **Antibiotikaresistenz**
Ausführungsplan

FNSNF
Schweizerischer Nationalfonds
Fonds national suisse
Swiss National Science Foundation